

Best Available Copy

10/501731
Rec'd PCT/PTO 16 JUL 2004
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

2
PCT/JP03/00329

04.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月17日

出願番号

Application Number:

特願2002-009259

[ST.10/C]:

[JP2002-009259]

出願人

Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社

REC'D 25 APR 2003

WIPO

PCT

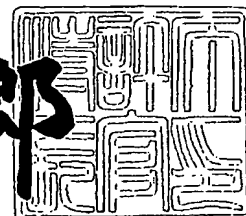
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3024077

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4688

【提出日】 平成14年 1月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 51/16
C07C 57/30

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社高砂工業所内

 【氏名】 布施 佳秀

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社高砂工業所内

 【氏名】 木下 浩一

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会
社高砂工業所内

 【氏名】 川寄 宏明

【特許出願人】

 【識別番号】 000000941

 【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

 【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005027

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【請求項 28】 反応溶媒が、水および有機溶剤の混合溶媒である請求項 20～26 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 29】 有機溶剤が、水と相溶性のない有機溶剤であり、水との二相系で反応を行う請求項 28 に記載の製造方法。

【請求項 30】 水と相溶性のない有機溶剤が、芳香族炭化水素または酢酸の炭素数 1～6 のアルキルエステルである請求項 29 に記載の製造方法。

【請求項 31】 水と相溶性のない有機溶剤が、トルエンまたは酢酸エチルである請求項 30 に記載の製造方法。

【請求項 32】 有機溶剤が、水と相溶性のある有機溶剤である請求項 28 に記載の製造方法。

【請求項 33】 水と相溶性のある有機溶剤が、炭素数 1～3 のアルコール類である請求項 32 に記載の製造方法。

【請求項 34】 水と相溶性のある有機溶剤が、メタノールである請求項 33 に記載の製造方法。

【請求項 35】 チオ酢酸塩が、チオ酢酸アルカリ金属塩である請求項 20～34 のいずれかに記載の製造方法。

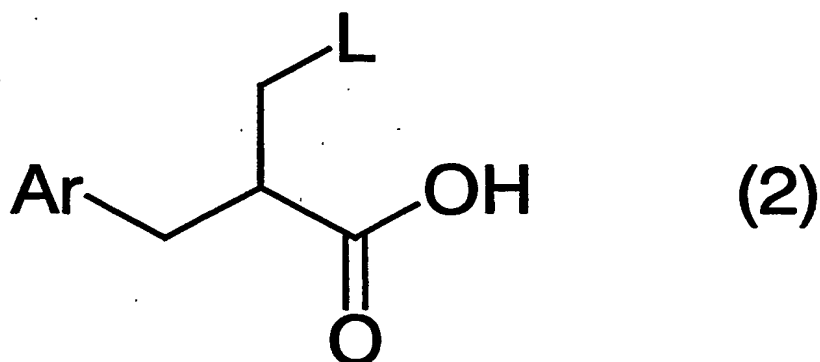
【請求項 36】 チオ酢酸アルカリ金属塩が、チオ酢酸カリウムである請求項 35 に記載の製造方法。

【請求項 37】 チオ酢酸塩を、チオ酢酸と塩基を用いて系中で形成させる請求項 20～36 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 38】 反応を、不活性ガスの雰囲気下を実施することを特徴とする請求項 20～37 のいずれかに記載の製造方法。

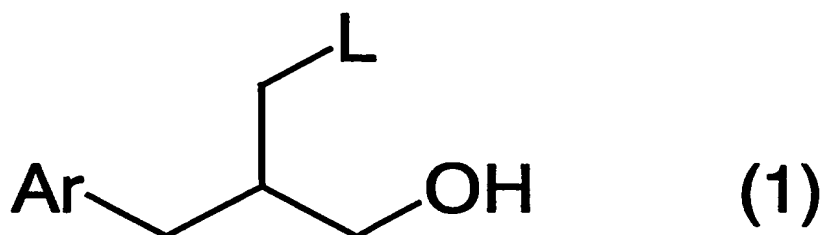
【請求項 39】 下記一般式 (2) ；

【化 5】



(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸は、下記一般式(1)；

【化 6】



(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて酸化して得られたものを用いる、請求項20～38のいずれかに記載の製造方法。

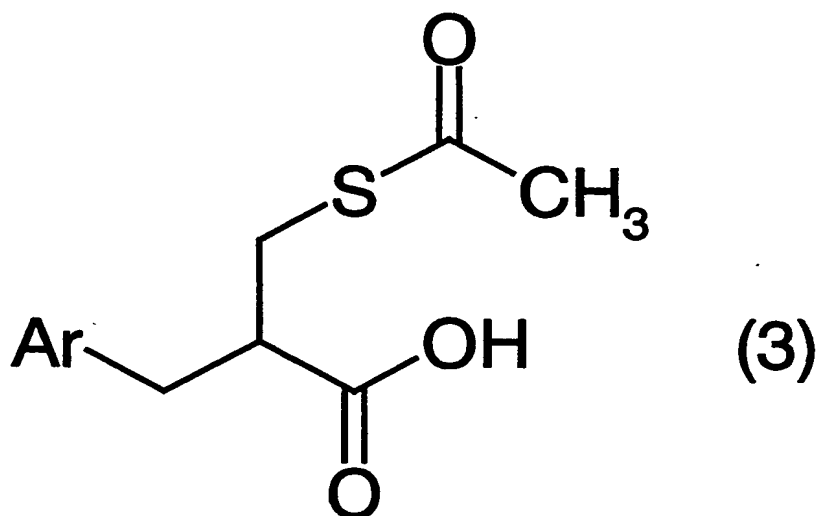
【請求項40】 過マンガン酸塩が、過マンガン酸アルカリ金属塩である請求項39に記載の製造方法。

【請求項41】 過マンガン酸アルカリ金属塩が、過マンガン酸カリウムである請求項40に記載の製造方法。

【請求項42】 酸性水溶液が、水と酢酸、または、水と硫酸からなる請求項39～41のいずれかに記載の製造方法。

【請求項43】 酸性水溶液と有機溶剤の混合溶媒を用いる請求項39～42のいずれかに記載の製造方法。

【化 4】



(式中、A r は前記に同じ) で表される 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法。

【請求項 2 1】 A r が、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよいナフチル基である請求項 2 0 に記載の製造方法。

【請求項 2 2】 A r が、置換されていてもよいフェニル基である請求項 2 0 に記載の製造方法。

【請求項 2 3】 L が、置換されていてもよい炭素数 1～6 の直鎖、分岐もしくは環状のアルキルスルホニルオキシ基、または置換されていてもよい炭素数 6～1 8 のアリールスルホニルオキシ基である請求項 2 0～2 2 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 2 4】 L が、メタンスルホニルオキシ基またはトルエンスルホニルオキシ基である請求項 2 0～2 2 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 2 5】 A r がフェニル基、L がメタンスルホニルオキシ基である請求項 2 0 に記載の製造方法。

【請求項 2 6】 L がハロゲン原子である請求項 2 0～2 2 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 2 7】 反応溶媒が、水である請求項 2 0～2 6 のいずれかに記載の製造方法。

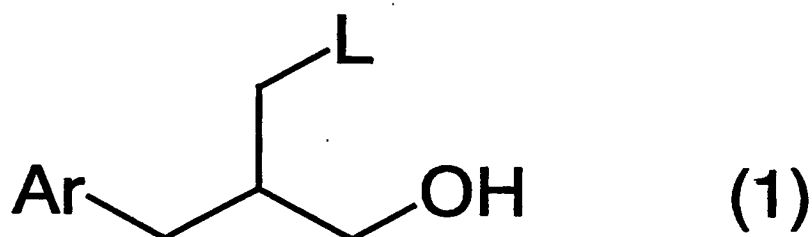
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アラルキルプロピオン酸誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

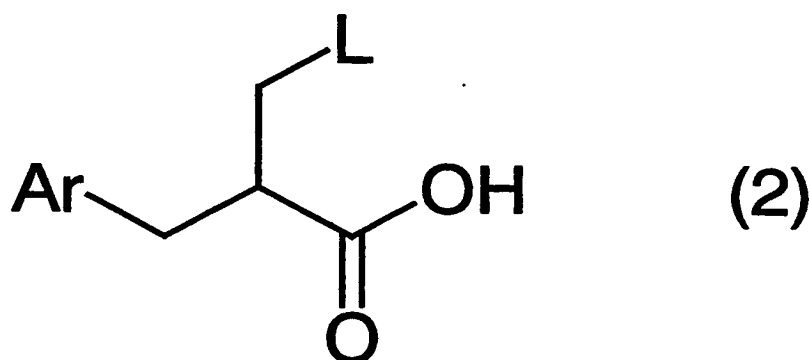
【請求項1】 下記一般式(1)；

【化1】



(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す)で表される2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて酸化することを特徴とする、下記一般式(2)；

【化2】



(式中、Ar、Lは前記に同じ)で表される2-アラルキルプロピオン酸の製造方法。

【請求項2】 Arが、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよいナフチル基である請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 Arが、置換されていてもよいフェニル基である請求項1に

記載の製造方法。

【請求項 4】 L が置換されていてもよい炭素数 1～6 の直鎖、分岐もしくは環状のアルキルスルホニルオキシ基、または置換されていてもよい炭素数 6～18 のアリールスルホニルオキシ基である請求項 1～3 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 5】 L がメタンスルホニルオキシ基またはトルエンスルホニルオキシ基である請求項 1～3 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 6】 Ar がフェニル基、L がメタンスルホニルオキシ基である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 7】 L がハロゲン原子である請求項 1～3 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 8】 過マンガン酸塩が、過マンガン酸アルカリ金属塩である請求項 1～7 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 9】 過マンガン酸アルカリ金属塩が、過マンガン酸カリウムである請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】 酸性水溶液が、水と酢酸、または、水と硫酸からなる請求項 1～9 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 11】 酸性水溶液と有機溶剤の混合溶媒を用いる請求項 1～10 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 12】 有機溶剤が、水と相溶性のない有機溶剤であり、酸性水溶液との二相系で反応を行う請求項 11 に記載の製造方法。

【請求項 13】 水と相溶性のない有機溶剤が、酢酸の炭素数 1～6 のアルキルエステルである請求項 12 に記載の製造方法。

【請求項 14】 酢酸の炭素数 1～6 のアルキルエステルが酢酸エチルである請求項 13 に記載の製造方法。

【請求項 15】 有機溶剤が、水と相溶性のある有機溶剤である請求項 11 に記載の製造方法。

【請求項 16】 水と相溶性のある有機溶剤が、アセトン、テトラヒドロフラン、tert-ブタノールである請求項 15 に記載の製造方法。

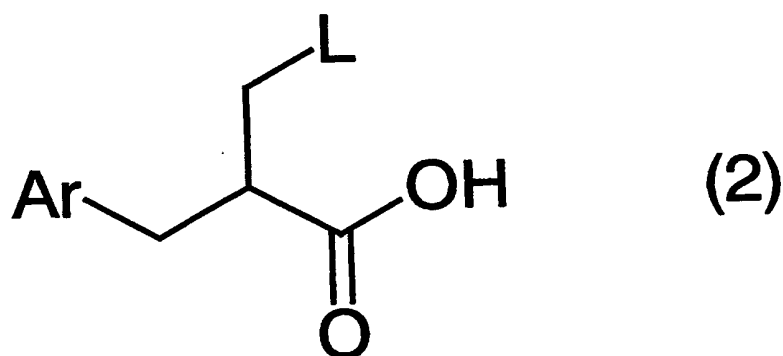
【請求項 17】 酸性水溶液が硫酸と水からなり、アセトンとの混合溶媒系で反応を行う請求項 16 に記載の製造方法。

【請求項 18】 反応後、酸性条件下に、還元剤で処理することを特徴とする請求項 1～17 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 19】 還元剤が、亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、又は、それらの水溶液である請求項 18 に記載の製造方法。

【請求項 20】 下記一般式 (2) ；

【化 3】



(式中、Ar は置換されていてもよい炭素数 6～18 のアリール基を表し、L はスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す) で表される 2-アラルキルプロピオン酸を、水存在下に、チオ酢酸塩と反応させることを特徴とする、下記一般式 (3) ；

【請求項 4 4】 有機溶剤が、水と相溶性のない有機溶剤であり、酸性水溶液との二相系で反応を行う請求項 4 3 に記載の製造方法。

【請求項 4 5】 水と相溶性のない有機溶剤が、酢酸の炭素数 1 ～ 6 のアルキルエステルである請求項 4 4 に記載の製造方法。

【請求項 4 6】 酸性水溶液が酢酸と水からなり、酢酸エチルとの混合溶媒の二相系で反応を行う請求項 4 5 に記載の製造方法。

【請求項 4 7】 有機溶剤が、水と相溶性のある有機溶剤である請求項 4 3 に記載の製造方法。

【請求項 4 8】 水と相溶性のある有機溶剤が、アセトン、テトラヒドロフラン、*tert*-ブタノールである請求項 4 7 に記載の製造方法。

【請求項 4 9】 酸性水溶液が水と硫酸からなり、アセトンとの混合溶媒系で反応を行う請求項 4 8 に記載の製造方法。

【請求項 5 0】 反応後、酸性条件下に、還元剤で処理することを特徴とする請求項 3 9 ～ 4 9 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 5 1】 還元剤が、亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、及びそれらの水溶液である請求項 5 0 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

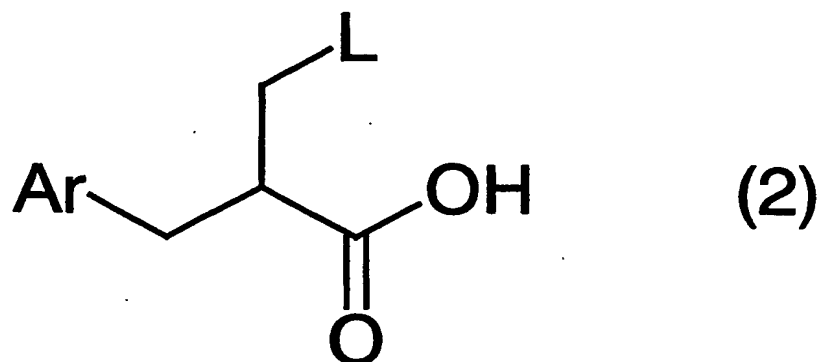
【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、下記一般式 (2) ；

【0 0 0 2】

【化7】

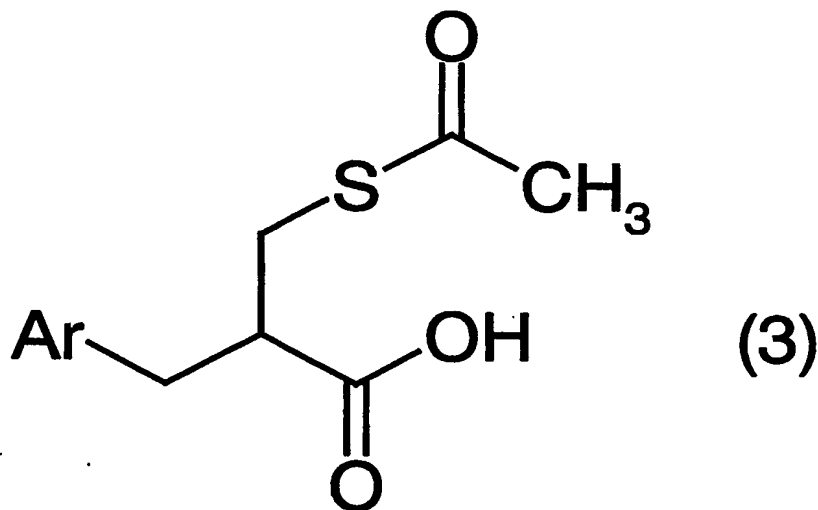


【0003】

(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す) で表される2-アラルキルプロピオン酸、とりわけ、光学活性な2-アラルキルプロピオン酸、及び、下記一般式(3)；

【0004】

【化8】



【0005】

(式中、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表す) で表される2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、とりわけ、光学活性な2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造法に関する。該化合物は

、エンケファリナーゼ阻害やACE阻害等の活性作用を有する鎮痛剤や血圧降下剤等、医薬その他の分野で使用され得る製造中間体として極めて有用な化合物である。

【0006】

【従来の技術】

従来、光学活性な2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法としては、2-アラルキルアクリル酸へのチオ酢酸の付加反応による方法（特開平2-157260号公報、特開昭62-270555号公報、J. Med. Chem. 37, 2461-2476 (1994)）が知られているが、該方法により得られる2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸は、一般的にラセミ体であることから、医薬用途等に有用な光学活性体を取得する上では、光学分割的手法を用いて所望の光学活性体を分離取得する操作が必要である。

【0007】

2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の光学分割に関して種々の方法が報告されているが（特開平11-228532号公報、特開平8-59606号公報、J. Med. Chem. 35, 602-608 (1992)）、いずれも光学分割の効率が悪く、用いる光学分割剤が高価であり、また煩雑な操作を要するなど、工業的に有用な方法とはいえない。

【0008】

また、光学活性な2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造するための別の方法として、該化合物の前駆物質である3位に脱離基を有する光学活性2-アラルキルプロピオン酸を、立体を維持したまま、3位脱離基をチオ酢酸で置換する方法が開示されている。例えば、

(i) 光学活性2-ベンジル-3-ヒドロキシプロピオン酸から、光延型反応（アゾジカルボン酸ジエステル／トリフェニルホスフィンとチオ酢酸）を利用して、テトラヒドロフラン中、アセチルチオ化する方法（特表平11-503470号公報）、

(ii) 光学活性2-ベンジル-3-クロロプロピオン酸とチオ酢酸カリウムをジメチルアセトアミド中、ヨウ化カリウムの存在下に反応して、アセチルチオ化

する方法 (Aust. J. Chem. 51, 511-514, (1998))、
(iii) 光学活性 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸に
チオ酢酸と塩基、またはチオ酢酸のカリウム塩をメタノール中で作用させて、ア
セチルチオ化する方法 (WO98/05634 号公報)、
等を挙げることができる。

【0009】

しかしながら、(i) の方法では、高価で工業的にも取り扱いに制限のある試
剤を必要とし、また収率も 82% と必ずしも満足できるものではない。また (i
i) の方法では、収率が 54% と極めて低く、工業的な利用には問題が多い。

【0010】

これらに対して、(iii) の方法は、上記方法に比べ反応収率が高く (約 9
5%)、工業的に使用しうる方法である。しかしながら、本発明者らによる詳細
な検討の結果、種々の不純物、例えば、目的化合物が脱アセチル化された 2-ア
ラルキル-3-メルカプトプロピオン酸 (以下、脱アセチル体ともいう) やその
類縁不純物等が副生することが分かった。このような不純物副生は、目的化合物
の品質および収率の低下を招き、医薬品製造等、僅かな不純物も低減して高品質
化を図ることが望まれる分野においては、改善すべき課題を有している。

【0011】

このように、3 位に脱離基を有する光学活性 2-アラルキルプロピオン酸の立
体を維持したまま、3 位脱離基をチオ酢酸で置換することにおいて、不純物の副
生を効果的に抑制し、高い品質と収率を得ることができる、簡便で、かつ、工業
的に優れた、光学活性 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方
法を開発することが望まれていた。

【0012】

一方、上記 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造中間体とし
て有用な、3 位に脱離基を有する 2-アラルキルプロピオン酸の製造方法として
は、3 位に脱離基を有する 2-アラルキル-1-プロパノールを酸化して製造す
る方法が知られている。例えば、

(iv) 光学活性 2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノ-

ルを、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ (TEMPO) 誘導体を触媒として、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用いて酸化する方法、および

(v) Jones 試薬で酸化する方法 (以上、WO98/05634 号公報)

(vi) 2-ベンジル-3-ヨード-1-プロパノールを Jones 試薬で酸化する方法 (J. Am. Chem. Soc. 116, 7475-7480 (1994))、

などを挙げることができる。

【0013】

しかし、(iv) の方法では、用いるハロゲン系酸化剤に由来する、芳香環がハロゲン化された化合物などの不純物副生 (約 1~3%) が避けられず、また、これら不純物を除去して精製するには多大なる労力を要する。また (v) や (vi) の方法では、クロム金属化合物を用いている。クロム金属化合物は、取り扱い上の制約や、猛毒性廃棄物の処理/管理に多大なる負荷を要すること、人や環境に対する悪影響が懸念されることから工業生産での使用は好ましくなく、また、経済性の面でも不利が多い。従って、こういった試剤の工業生産での使用は避けるべきである。

【0014】

なお、3 位に脱離基を有する 2-アラルキル-1-プロパノールに対して、上記以外の酸化方法を適用した例は報告されていない。

【0015】

このような現状から、不純物の副生が抑えられ、簡便で、かつ、工業的にも優れた、3 位に脱離基を有する 2-アラルキルプロピオン酸、とりわけ光学活性な 3 位に脱離基を有する 2-アラルキルプロピオン酸を製造する方法の開発が望まれていた。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記現状に鑑み、3 位に脱離基を有する 2-アラルキルプロピオン酸、および 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、とりわけ医薬その他の分野で使用される製造中間体として極めて有用な、3 位に脱離基を有する光

学活性 2-アラルキルプロピオン酸、および光学活性 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を、高純度で、経済的にかつ工業的に有利に製造する方法を提供することを目的とするものである。

【0017】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、3位に脱離基を有する 2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて酸化することにより、前記、芳香環がハロゲン化された不純物などを副生することなく、また化合物中の脱離基が侵されることなく、高い収率で、高純度の 3位が脱離基で置換された 2-アラルキルプロピオン酸を製造できることを見出した。

【0018】

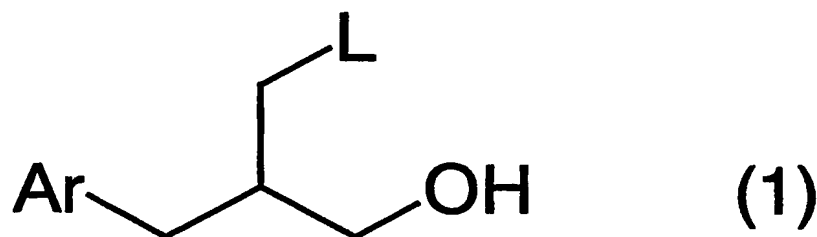
また、3位が脱離基で置換された 2-アラルキルプロピオン酸を、水存在下に、チオ酢酸塩と反応させることにより、副生する不純物を極めて低位に抑制して、高い収率で、極めて高純度の 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造できることも見出し、本発明を完成するに至った。

【0019】

すなわち、本発明は、下記一般式 (1) ；

【0020】

【化9】



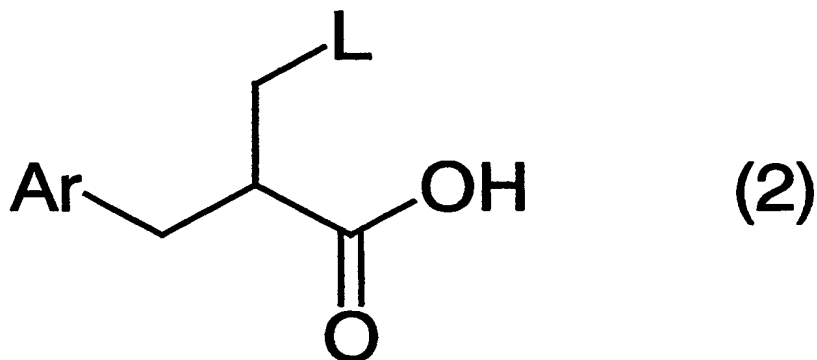
【0021】

(式中、Ar は置換されていてもよい炭素数 6～18 のアリール基を表し、L は

スルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す) で表される 2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて酸化することを特徴とする、下記一般式 (2) ;

【0022】

【化10】



【0023】

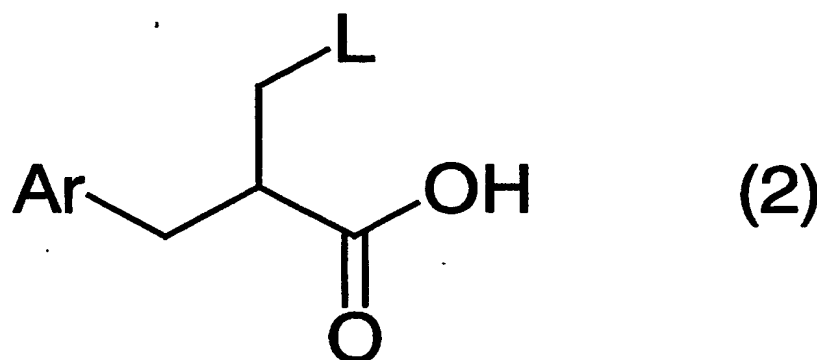
(式中、Ar、Lは前記に同じ) で表される 2-アラルキルプロピオン酸の製造方法である。

【0024】

また、本発明は、下記一般式 (2) ;

【0025】

【化11】

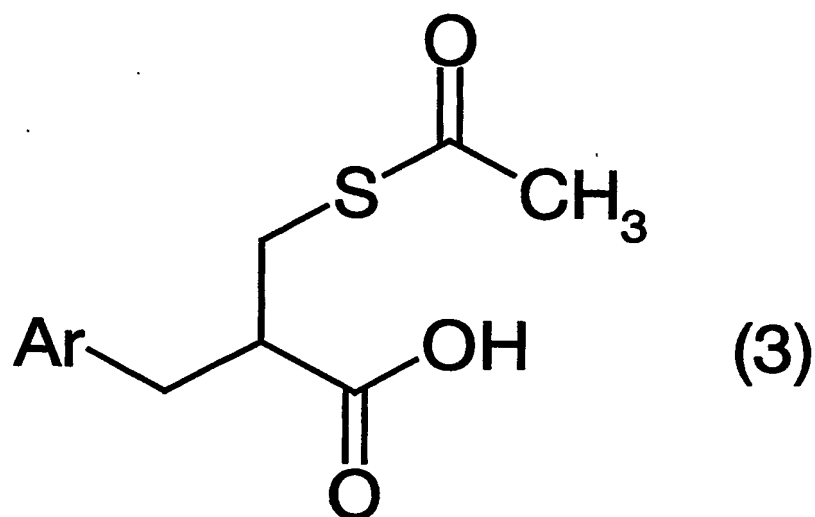


【0026】

(式中、Ar、Lは前記に同じ) で表される 2-アラルキルプロピオン酸を、水存在下に、チオ酢酸塩と反応させることを特徴とする、下記一般式 (3) ;

【0027】

【化12】



【0028】

(式中、Arは前記に同じ)で表される2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸の製造方法である。

【0029】

【発明の実施の形態】

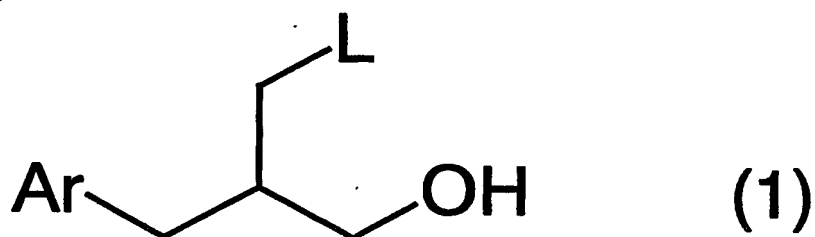
以下に本発明を詳細に説明する。

本発明では、

工程a) 下記一般式(1)；

【0030】

【化13】

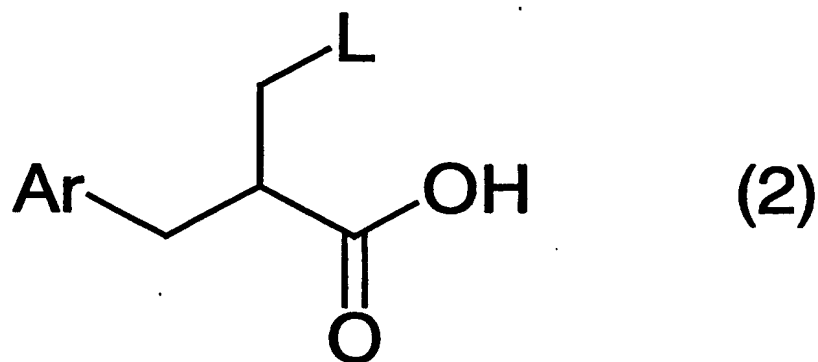


【0031】

(式中、Ar は置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表し、Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す) で表される2-アラルキル-1-プロパノールを酸化して、下記一般式(2)；

【0032】

【化14】



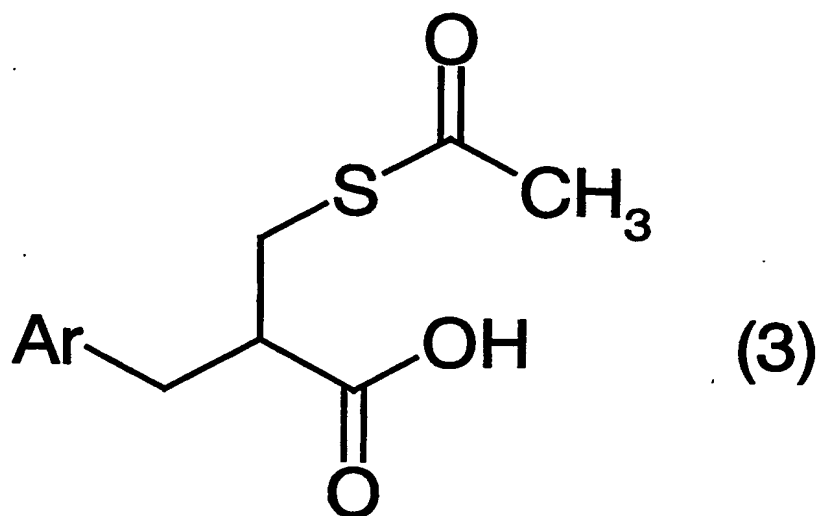
【0033】

(式中、Ar、Lは前記に同じ) で表される2-アラルキルプロピオン酸を製造し、

工程b) 前記一般式(2) で表される化合物の脱離基Lを、チオ酢酸で置換して、下記一般式(3)；

【0034】

【化15】



【0035】

(式中、Arは前記に同じ)で表される2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造する。

【0036】

上記化合物(1)、(2)および(3)においては、Arは置換されていてもよい炭素数6～18のアリール基を表す。上記アリール基としては特に限定されないが、例えば、置換されていてもよいフェニル基もしくは置換されていてもよいナフチル基であり、好ましくはアルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり、より好ましくはフェニル基である。

【0037】

上記化合物(1)および(2)において、脱離基Lはスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を表す。スルホニルオキシ基としては特に限定されないが、例えば置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖、分岐もしくは環状のアルキルスルホニルオキシ基、または置換されていてもよい炭素数6～18のアリールスルホニルオキシ基が好ましい。

【0038】

上記アルキルスルホニルオキシ基の具体的な例としては、例えば、メタンスル

ホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等を挙げることができ、上記アリールスルホニルオキシ基としては、p-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、o-、p-或いはm-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。中でもメタンスルホニルオキシ基もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基が好ましく、メタンスルホニルオキシ基がより好ましい。

【0039】

脱離基Lがハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができ、なかでも塩素原子、臭素原子が好ましい。

【0040】

次に、各工程について説明する。

【0041】

工程a)

本工程で用いられる、3位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子といった脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノール(1)は、公知の方法、例えば、WO98/05634号公報、*Synthesis*, 1427-31 (1995)、*J. Am. Chem. Soc.* 116, 7475-7480 (1994)、に記載の方法などにより得ることができる。

【0042】

本工程では、上記一般式(1)で表される3位に脱離基を有する2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて酸化して、上記一般式(2)で表される3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオン酸を製造する。

【0043】

本反応は、酸性条件下、過マンガン酸塩を用いて上記化合物(1)を酸化することが好ましい。具体的には、酸性水溶液中に、上記化合物(1)を添加し、これに過マンガン酸塩を添加して、好ましくは過マンガン酸塩を徐々に添加することにより、酸化反応を行うことができる。

【0044】

該反応は、一般的には固液の不均一系で行われるが、クラウンポリエーテルなどを用いて、過マンガン酸塩を可溶化して用いることもできる。

【0045】

上記反応で用いる過マンガン塩としては特に限定されないが、過マンガン酸アルカリ金属塩が好ましく、例えば、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウムなどを挙げることができ、特に過マンガン酸カリウムが好ましい。これらは単独で用いてもよく、二種以上を併用してもよい。

【0046】

上記反応における過マンガン酸塩の使用量としては、一般的には反応基質である化合物(1)に対して1～10当量が用いられるが、好ましくは1.5～5当量であり、より好ましくは2～4当量である。

【0047】

上記反応で用いる酸性水溶液とは、通常、酸性と定義されるpH領域にある水溶液であれば特に限定されず、一般的にはpH7より低いpHを示す水溶液であればよいが、好ましくはpH6以下であり、より好ましくはpH5以下の水溶液である。上記、過マンガン酸塩を用いて酸化反応を行うと、一般的には反応の進行に伴って、反応液は徐々にアルカリ性化されることから、反応液を酸性状態に保つ上では、予め過剰の酸を共存させる、または反応の進行に従って酸を添加することにより酸性状態を維持するのが好ましい。また、緩衝作用物質を共存させて、酸性状態を維持する方法も好ましく使用できる。これらの方法は、組み合わせて用いることもできる。

【0048】

反応に用いる酸としては、特に限定されず、反応に悪影響のない有機酸や無機酸が用いられる。また、これらの酸は、弱酸であっても強酸であってもよい。前記、有機酸の具体例としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸などの脂肪族カルボン酸類、安息香酸などの芳香族カルボン酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類などが挙げられるが、なかでも酢酸が好ましい。また無機酸の具体例としては、例えば、硫酸、

塩酸、リン酸、ホウ酸、硝酸などを挙げることができ、なかでも硫酸が好適に用いられる。これらの酸は、単独で用いてもよく、また二種以上を併用してもよい。

【0049】

上記、酸の使用量としては、反応混合物を酸性条件に保つことができる量であればよい。酸の種類により異なることから一概には云えないが、一般的には、上記過マンガン酸塩に対して1～20倍モルの酸を用いることが好ましく、より好ましくは1～10倍モルである。

【0050】

本反応は、酸性水溶液を溶媒とすると、基質によっては懸濁状態となるが、これに過マンガン酸塩を添加して反応することで、目的化合物を得ることができる。また、上記反応においては、反応に悪影響のない範囲で有機溶剤を併用し、酸性水溶液と有機溶剤の混合溶媒として用いてもよい。混合溶媒に基質を溶解して溶液状態とし、これに過マンガン酸塩を添加して反応を行うことも好ましい。これら有機溶剤としては特に限定されないが、水と相溶性のある有機溶剤や水と相溶性のない有機溶剤であってもよく、また、これらから二種以上を選択して併用することもできる。

【0051】

ここで、水と相溶性のある有機溶剤とは、20℃の温度において、水と等容量を激しく攪拌混合し、混合を停止後、流動が収まった後にも水と異相を形成しない有機溶剤であり、一方、水と異相を形成して、二相以上の相を形成する性質を持つものが水と相溶性のない有機溶剤である。

【0052】

まず、反応溶媒として、酸性水溶液に水と相溶性のある有機溶剤を併用する場合について記述する。ここで用いられる有機溶剤としては、特に限定されないが、一般的には、tert-ブタノール、アセトンなどが挙げられ、これら有機溶剤は二種以上を併用することもできる。

【0053】

次に、酸性水溶液に水と相溶性のない有機溶剤を併用する場合について記述す

る。この場合、該反応は二相系反応となる。従って、酸性水および水と相溶性のない有機溶剤の混合比率も任意である。好ましい水と相溶性のない有機溶剤としては、特に限定されないが、例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどの酢酸エステル類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、イソオクタン、メチルシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、メチルエチルケトン、ジイソプロピルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類、などを挙げることができる。特に、酢酸の炭素数1～6のアルキルエステルが好ましく、とりわけ酢酸エチルが好ましい。なお、これらは単独でも、二種以上を併用してもよい。

【0054】

上記、二相系での反応においては、相間移動触媒を併用することもできる。これらに用いる相間移動触媒は特に限定されないが、例えばカチオン活性剤として、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化トリカプリルメチルアンモニウム、臭化トリオクチルメチルアンモニウムなどの四級アンモニウム塩を用いることができる。これは単独であっても、二種以上を併用してもよい。

【0055】

上述した酸化反応における、反応温度としては、反応が進行する温度であれば特に限定されず、用いる溶剤の沸点から氷結する温度の範囲で行うことができる。反応溶媒の種類により異なることから一概には云えないが、一般的には、 $-30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ である。本反応は比較的大きな発熱を伴う。反応温度の上昇は収率、品質の低下を招くので、反応を適正に制御する上では、 20°C 以下、好ましくは 10°C 以下に冷却して反応を行うことが好ましい。一方、反応は低温ほど反応の完結に時間を要するので、工業的観点からは、 -10°C 以上の温度で反応を行うことが好ましい。尚、特に、上記二相系反応を用いる場合には、反応温度の上昇や反応の長時間化に対しても、化合物の分解等から保護され易い状態にあることから、特に安定性に注意を払う必要もなく

、工業的な面からも利点が多い。

【 0 0 5 6 】

上記、酸化反応の完結後は、反応混合物中に存在する過剰の過マンガン酸塩や過マンガン酸塩の分解物などのマンガン化合物と目的化合物を分離する。この分離処理は、濾過等の固液分離操作によって行っても良いが、本発明者らは、マンガン化合物を還元剤で処理することにより、固液分離操作を要することなくマンガン化合物を容易に除去する方法を確立した。すなわち、酸性条件下に、還元剤で処理することによって、反応混合物中の上記マンガン化合物は水相に溶解し、有機溶剤を用いた抽出・分液といった簡便な操作で、目的化合物とマンガン化合物を分離することができる。

【 0 0 5 7 】

マンガン化合物を処理する際、用いる還元剤としては特に限定されないが、例えば、亜硫酸水、及び、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸アンモニウムなどの亜硫酸塩、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素アンモニウムなどの亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウムなどのピロ亜硫酸塩、亜二チオン酸ナトリウム、亜二チオン酸アンモニウムなどの亜二チオン酸塩、チオ硫酸ナトリウム、チオ硫酸カリウム、チオ硫酸アンモニウム、チオ硫酸カルシウムなどのチオ硫酸塩、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸カルシウムなどの亜硝酸塩、蔞酸、グリオキシル酸などのカルボン酸類を使用することができる。これらは二種以上を併用することもできる。

【 0 0 5 8 】

ここで用いる酸性水溶液とは、通常、酸性と定義される pH 領域にある水溶液であれば特に限定されず、一般的には pH 7 より低い pH を示す水溶液であればよいが、また、マンガン化合物が溶解する至適 pH 域に調整したものをを用いることも好ましい。これはまた、用いる還元剤の種類により異なることから、一概には云えないが、通常、pH 5 以下であり、好ましくは pH 4 以下であり、さらに好ましくは pH 3 以下の水溶液である。従って、この pH 域に調整する上で、必要な量の酸を用いて処理すればよい。これらはまた過剰に用いてもよい。

【 0 0 5 9 】

上記還元剤による処理は、一般的に発熱を伴うことから、処理温度を制御しながら還元剤を作用させるのが好ましく、通常、30℃以下で処理するのが好ましい。

【0060】

尚、一般的に、マンガン化合物を完全に溶解する上では、還元剤を、用いた過マンガン酸塩の1～3倍モル用いることが好ましく、また、還元剤処理による発熱が収まった後、5℃以上、好ましくは10℃以上の温度を保つことが好ましい。

【0061】

上記処理により、マンガン化合物を水相に溶解させた後、有機溶剤で抽出して目的物を含む有機溶剤相（抽出液）を得る。有機溶剤相は、さらに水洗してマンガン化合物のさらなる低減除去を図ることも好ましい。

【0062】

以上の操作により得られた目的物を含む抽出液から、溶剤を濃縮除去すると目的物が得られる。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、さらに晶析精製やカラムクロマトグラフィー等の一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めることも好ましい。

【0063】

次に、工程b)について記述する。

工程b)

本工程で用いられる3位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子を有する2-アラルキルプロピオン酸(2)は、上述した工程a)の方法によって製造されたものを用いることが好ましいが、また、その他、公知の方法、例えば、WO98/05634号公報、WO98/05635号公報、特開平7-316094号公報、Aust. J. Chem. 51, 511-514 (1998)、Chemische Berichte. 123, 635-638 (1990)、J. Am. Chem. Soc. 116, 7475-7480 (1994)、などに記載される方法によって製造したものであってもよい。

【0064】

本工程では、上記化合物（２）とチオ酢酸塩、または塩基存在下にチオ酢酸を、水の存在下に反応させて、前記、２－アラルキル－３－アセチルチオプロピオン酸（３）を製造する。

【 0 0 6 5 】

本反応は、水の存在下に実施することが好ましい。水の存在下に反応を行うと、不純物の副生を低位に抑制し、目的化合物（３）の収率、品質を高めることができる。特に、目的化合物（３）の脱アセチル化された２－アラルキル－３－メルカプトプロピオン酸（以下、脱アセチル体ともいう）やその類縁不純物、並びにその他不純物の副生を効果的に抑制して、高純度の目的化合物を高収率で製造することができる。

【 0 0 6 6 】

水を存在させる方法としては、水を単独溶媒として用いるのが簡便で、水による不純物副生抑制効果を最大化できるが、水に反応に悪影響のない範囲で有機溶剤を含んだ混合溶媒として用いてもよく、或いは、反応溶媒が有機溶剤であり、これに水を加えた混合溶媒として用いてもよい。これらに用いる有機溶剤としては特に限定されず、水と相溶性のある有機溶剤や水と相溶性のない有機溶剤であってもよい。また有機溶剤は、プロトン性溶剤や非プロトン性溶剤であってもよい。

【 0 0 6 7 】

水および水と相溶性のある有機溶剤からなる混合溶媒を用いる場合は、水の混合比率を高めて用いることが好ましい。本反応においては、水の混合比率が高い程、不純物副生を抑制する効果が高まり、より高純度の目的化合物（３）を得ることができる。水と水と相溶性のある有機溶剤の混合比率は、有機溶剤の種類や目標とする目的化合物の品質にもよるが、水／水と相溶性のある有機溶剤の重量比として、一般的には１０／９０以上、より好ましくは２０／８０以上、更に好ましくは３０／７０以上である。また、水と水と相溶性のある有機溶剤の混合比率を５０／５０以上として、より高純度の目的化合物（３）を得ることも好適である。

【 0 0 6 8 】

上記、水と相溶性のある有機溶剤の種類としては、特に限定されず、該反応に悪影響のない有機溶剤から選択して用いることができる。具体的には、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、メトキシエタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、アセトンなどのケトン類、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのリン酸アミド類などが挙げられる。これら有機溶剤の内、目的化合物を高品質化する上では、プロトン性溶剤が好ましく、特にアルコール類、中でも炭素数の少ない低級のアルコール類、とりわけ炭素数1~3のアルコールが好ましく、メタノールが最も好ましい。これら有機溶剤は二種以上を併用してもよい。

【0069】

次に、水および水と相溶性のない有機溶剤からなる混合溶媒系を用いる場合について記述する。この場合、本反応は二相系反応となる。このため、水単独溶媒系で反応を行った場合と同様に、水による最大の不純物副生抑制効果を得ることができ、水と水と相溶性のない有機溶剤の混合比率も任意に設定できる。さらに、水と相溶性のない有機溶剤を併用することは、本反応における不純物副生抑制の観点からは、更に好ましい特性を付与することが分かった。すなわち、水と相溶性のない有機溶剤を併用することで相間移動型の反応要素が高まり、これによって、分解反応などに起因する不純物の副生が効果的に抑制され、本反応における不純物の副生抑制効果を一段と高める相加的な寄与を示すことが分かった。

【0070】

好ましい水と相溶性のない有機溶剤としては、特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどの酢酸エステル類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類などを挙げることができる。

なかでも芳香族炭化水素類や酢酸の炭素数 1 ～ 6 の低級アルキルエステル類が好ましく、とりわけ、トルエン、酢酸エチルがより好ましい。なお、これらは単独または二種以上を併用することもできる。

【 0 0 7 1 】

上記、二相系での反応においては、相間移動触媒を併用することもできる。これらに用いる相間移動触媒としては特に限定されないが、例えば四級アンモニウム塩などを触媒量添加して反応を行うこともできる。

【 0 0 7 2 】

本反応の反応温度は特に限定されず、用いる溶媒系の沸点から凝固点の範囲で行うことができる。具体的には、用いる反応溶媒の種類によって異なることから一概には云えないが、工業的な観点からは、一般的に $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。本反応は低温ほど反応の完結に時間を要する。工業的観点から 24 時間以内に反応を完結させる上では、 20°C 以上で反応を行うことが好ましく、 40°C 前後で好適に反応を行うことができる。

【 0 0 7 3 】

本反応に用いるチオ酢酸は、その塩の形態で反応に供することが好ましい。このような観点からは、チオ酢酸塩を用いることが好ましい。チオ酢酸塩としては、特に限定されないが、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リチウム、チオ酢酸セシウムなどのチオ酢酸アルカリ金属塩、チオ酢酸カルシウム、チオ酢酸マグネシウム、チオ酢酸バリウムなどのチオ酢酸アルカリ土類金属塩、チオ酢酸アンモニウムなどのチオ酢酸アミン塩などを挙げることができる。工業的には、チオ酢酸のナトリウム塩やカリウム塩が好適に用いられる。これらは二種以上を併用してもよい。

【 0 0 7 4 】

上記チオ酢酸塩の使用量としては、特に限定されず、一般的には 1 ～ 3 当量であるが、好ましくは 1 ～ 2 当量であり、より高い品質を得る上では、1.5 当量を用いることが最も好ましい。

【 0 0 7 5 】

なお、チオ酢酸と塩基を用いて反応系中で上記チオ酢酸塩を形成させてもよい。チオ酢酸塩を反応系中で形成させる場合、一般的には、チオ酢酸の溶液に塩基を添加して、チオ酢酸塩を形成した後に基質を加えて反応させるが、チオ酢酸と基質を含む溶液に塩基を添加して、チオ酢酸塩を形成しながら反応を行うこともできる。チオ酢酸と基質を含む溶液に塩基を添加する場合、反応の進行に伴って変化するpHを、反応の至適pH域に維持しつつ、連続的に塩基を添加して反応を行うことも好ましく実施できる。また、この際、pH緩衝作用物質を共存させる等の方法を併用してもよい。

【0076】

ここで用いる塩基としては、特に限定されないが、例えば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム三級ブトキシドなどのアルコキシアルカリ金属塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸カルシウム、炭酸バリウムなどの炭酸アルカリ土類金属塩、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属塩、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリンなどの三級アミン類、テトラブチルアンモニウム水酸化物などの四級アンモニウム水酸化物などを挙げることができる。工業的な観点からは、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなどが好ましい。これらは単独または二種以上を併用してもよい。尚、塩基の使用量は特に制限されないが、一般的には、用いるチオ酢酸に対して0.8当量以上であり、より好ましくは1.0当量である。

【0077】

本反応は、不活性ガス中で実施することが好ましく、一般的には窒素やアルゴン雰囲気下で行うとよい。

【0078】

反応終了後、反応液から目的化合物を取得する上では、一般的な抽出溶剤で抽出するとよい。また、抽出液をさらに水洗することも好ましい。得られた抽出液を濃縮すると、目的化合物が得られる。このようにして得られる目的化合物は、ほぼ純粋なものであるが、カラムクロマトグラフィーなどの精製を行って、さらに高純度化することもできる。

【 0 0 7 9 】

ここで、本発明の好ましい実施形態を記述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【 0 0 8 0 】

まず、工程 a) に関し、反応基質として (S) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシ - 1 - プロパノールを用いて、(R) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸を製造する場合について記述する。

【 0 0 8 1 】

一つの好ましい実施形態としては、例えば、(S) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシ - 1 - プロパノールを、酢酸エチルと水の混合溶媒に溶解し、酢酸酸性条件下に、過マンガン酸カリウム 3.0 当量を加えて反応させる方法である。

【 0 0 8 2 】

別の好ましい実施形態としては、(S) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシ - 1 - プロパノールを、アセトンと水の混合溶媒に溶解し、硫酸酸性条件下に、過マンガン酸カリウム 3.0 当量を加えて反応させる方法である。

【 0 0 8 3 】

次に、工程 b) に関し、反応基質として (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸を用いて、(S) - 2 - ベンジル - 3 - アセチルチオプロピオン酸を製造する場合について記述する。

【 0 0 8 4 】

一つの好ましい実施形態としては、例えば、(R) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸とチオ酢酸カリウム 1.5 当量を、窒素雰囲気下、水とトルエン、または水と酢酸エチルの混合溶媒の二相系で、40℃で反応

させて目的物を得る方法である。

【0085】

別の好ましい実施形態としては、(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホン
ルオキシプロピオン酸とチオ酢酸カリウム1.5当量を、窒素雰囲気下、水溶媒
中、40℃で反応させて目的物を得る方法である。

【0086】

また別の好ましい実施形態としては、(R)-2-ベンジル-3-メタンスル
ホンルオキシプロピオン酸とチオ酢酸カリウム1.5当量を、窒素雰囲気下、水
とメタノールの50対50容量混合溶媒中、40℃で反応させて目的物を得る方
法である。

【0087】

【実施例】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例
のみに限定されるものではない。なお、化合物(1)、(2)および(3)の化
学純度分析は、以下の液体クロマトグラフィーを用いて行った。

カラム：ナカライテスク製 COSMOSIL 5C18-ARII 250mm
×4.6mm I.D. 5μm

溶離液：7.35mMリン酸緩衝液(pH4)/アセトニトリル=65/35(
v/v)

流速：1.0ml/min

検出：UV210nm

カラム温度：40℃

また、化合物(1)の光学純度分析は、以下の光学活性カラムを用いる液体ク
ロマトグラフィーを用いて行った。

カラム：ダイセル製 CHIRALPAK AD 250mm×4.6mm I.
D. 10μm

溶離液：n-ヘキサン/2-プロパノール/トリフルオロ酢酸=80/20/0
.1(v/v/v)

流速：1.0 ml/min

検出：UV 210 nm

カラム温度：40℃

また、化合物（2）の光学純度分析は、以下の光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーを用いて行った。

カラム：ダイセル製 CHIRALPAK AD 250 mm×4.6 mm I.D., 10 μm

溶離液：n-ヘキサン／2-プロパノール／トリフルオロ酢酸＝80／20／0.1 (v/v/v)

流速：0.5 ml/min

検出：UV 210 nm

カラム温度：40℃

化合物（3）の光学純度分析は、以下の光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーを用いて行った。

カラム：ダイセル製 CHIRALPAK AD 250 mm×4.6 mm I.D., 10 μm

溶離液：n-ヘキサン／2-プロパノール／トリフルオロ酢酸＝90／10／0.1 (v/v/v)

流速：0.5 ml/min

検出：UV 210 nm

カラム温度：40℃

【0088】

（実施例1）（R）-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸

（S）-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノール2.44 g（10.0 mmol、光学純度98.5% ee）を水25 mlと酢酸エチ

ル 2 5 m l の混合溶媒に溶解し、これに酢酸 1 2 . 0 g (2 0 0 . 0 m m o l 、 2 0 当量) を加え、5℃に冷却した混合液に、過マンガン酸カリウム 4 . 7 4 g (3 0 . 0 m m o l 、 3 . 0 当量) を 4 時間 で 添加 し、攪拌しながらさらに 2 時間 反応 した。反応 終了 後、同温度 で 1 5 % 硫酸 を 加え ながら、混合液 を p H 1 に 維持 しつつ、亜硫酸水素ナトリウム 6 . 2 g を 徐々 に 加え、この混合物 を 1 5℃ に 暖めると、澄明 な二相 の混合液 が 得られた。水相 を 分離 し、有機相 を 水 2 0 m l で 2 回 洗浄 した後、有機相 を 減圧 濃縮 した。得られた油状物 には、(R) - 2 - ベンジル - 3 - メタン スルホニル オキシ プロピオン 酸 を 2 . 3 6 g 含有 した。収率 9 1 . 5 %、純度 9 7 . 5 % 以上、光学純度 9 8 . 5 % e e、芳香環 が ハロゲン 化された不純物 は 認められ なかった。

【 0 0 8 9 】

(参考例 1) (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタン スルホニル オキシ プロピオン 酸

実施例 1 で 得られた (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタン スルホニル オキシ プロピオン 酸 2 . 2 9 g に、トルエン 1 0 m l を 加え、3 5℃ に 加熱 して 攪拌 を 行う と、結晶 が 析出 した。この混合液 に ヘキサン 1 0 m l を 添加 した後、2 5℃ に 冷却 し、析出 した結晶 を 濾過 で 取得 した。結晶 を トルエン 5 m l と ヘキサン 1 0 m l の混合液 で 洗浄 し、減圧 乾燥 して、目的化合物 (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタン スルホニル オキシ プロピオン 酸 2 . 2 0 g を 得た。

収率 9 6 . 0 %、純度 9 9 . 0 % 以上、光学純度 9 8 . 8 % e e

【 0 0 9 0 】

(実施例 2) (R) - 2 - ベンジル - 3 - メタン スルホニル オキシ プロピオン 酸

(S) - 2 - ベンジル - 3 - メタン スルホニル オキシ - 1 - プロパノール 2 . 4 4 g (1 0 . 0 m m o l 、光学純度 9 8 . 5 % e e) を 水 6 m l と 酢酸 エチル 1 0 m l の混合溶媒 に 溶解 し、これに 酢酸 6 . 0 g (1 0 0 . 0 m m o l 、 1 0 当量) を 加え、5℃ に 冷却 した混合液 に、過マンガン酸カリウム 4 . 7 4 g (3 0 . 0 m m o l 、 3 . 0 当量) を 4 時間 で 添加 し、攪拌しながらさらに 2 時間 反応 した。反応 終了 後、同温度 で 1 5 % 硫酸 を 加え ながら、混合液 を p H 1 に 維持

しつつ、亜硫酸水素ナトリウム 4.2 g を徐々に加え、この混合物を 15℃ に暖めると、澄明な二相の混合液が得られた。水相を分離し、有機相を水 5 ml で 2 回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 2.33 g 含有した。収率 90.1%、純度 97.5% 以上、光学純度 98.5% ee、芳香環がハロゲン化された不純物は認められなかった。

【0091】

(実施例 3) (R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸

実施例 1 で、反応時に臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 0.64 g (2.0 mmol) が共存する以外は同様に反応を行い、目的化合物 (R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 2.38 g を含有する油状物を得た。収率 92.0%、純度 97.5% 以上、光学純度 98.5% ee、芳香環がハロゲン化された不純物は認められなかった。

【0092】

(実施例 4) (R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸

(S)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシ-1-プロパノール 2.44 g (10.0 mmol、光学純度 98.5% ee) を、15% 硫酸 25 ml とアセトン 12.5 ml の混合溶媒に溶解し、5℃ に冷却した後、過マンガン酸カリウム 4.74 g (30.0 mmol、3.0 当量) を 4 時間かけて添加し、攪拌しながらさらに 1 時間反応した。反応終了後、酢酸エチル 60 ml を加え、同温度を維持しながら、これに亜硫酸水素ナトリウム 3.64 g を加えると、澄明な二相の溶液が得られた。この時 pH は 1 であった。水相を分離し、有機相を水 20 ml で 2 回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物 (R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸を 2.34 g 含有した。収率 90.7%、純度 97.5% 以上、光学純度 98.5% ee、芳香環がハロゲン化された不純物は認められなかった。

【0093】

(実施例5) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸90.0g(0.348mol、光学純度98.5%ee)を、水450mlとトルエン1350mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム59.7g(0.523mol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40℃で24時間反応した。反応終了後、20℃に冷却し、混合液に硫酸30.8gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水450mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸82.1gを含有した。収率99.0%、純度98.9%、脱アセチル体0.1%、光学純度98.5%ee

【0094】

(実施例6) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5%ee)を、水50mlと酢酸エチル150mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40℃で24時間反応した。反応終了後、20℃に冷却し、混合物に硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸9.1gを含有した。収率98.8%、純度98.4%、脱アセチル体0.2%、光学純度98.5%ee

【0095】

(実施例7) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5%ee)を水200mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40℃で24時間反応

した。反応終了後、20℃に冷却し、酢酸エチル200mlを添加した混合物に硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸9.0gを含有した。
収率97.5%、純度97.0%、脱アセチル体0.6%、光学純度98.5%
e e

【0096】

(実施例8) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5% e e)を水100mlとメタノール100mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40℃で24時間反応した。反応終了後、20℃に冷却し、酢酸エチル200mlを添加した混合物に硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸8.9gを含有した。

収率96.8%、純度96.3%、脱アセチル体1.7%、光学純度98.5%
e e

【0097】

(実施例9) (S)-2-ベンジル-3-アセチルチオプロピオン酸

参考例1と同様にして得られた(R)-2-ベンジル-3-メタンスルホニルオキシプロピオン酸10.0g(38.7mmol、光学純度98.5% e e)を水40mlとメタノール160mlに溶解し、窒素雰囲気下、チオ酢酸カリウム6.6g(58.1mmol, 1.5当量)を添加し、混合液を攪拌しながら40℃で24時間反応した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、20℃で酢酸エチル100mlを添加した混合物に、硫酸3.5gを加えて酸性化(pH1)した。水相を分離し、有機相を水25mlで二回洗浄した後、有機相を減圧濃縮した。得られた油状物には、目的化合物(S)-2-ベンジル-3-アセチル

チオプロピオン酸 8. 8 g を含有した。

収率 9 5. 8 %、純度 9 5. 7 %、脱アセチル体 2. 6 %、光学純度 9 8. 5 %
e e

【 0 0 9 8 】

(比較例 1 ~ 1 0) (S) - 2 - ベンジル - 3 - アセチルチオプロピオン酸

(R) - 2 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシプロピオン酸 1. 0 g (3. 8 7 m m o l) 及び、チオ酢酸カリウム 0. 6 6 g (5. 8 1 m m o l , 1. 5 当量) を以下の表に示す各溶媒 1 0 m l に溶解し、窒素雰囲気下、混合液を攪拌しながら 4 0 ° C で 7 時間反応すると、何れも原料の消失を認めた。反応終了後、2 0 ° C に冷却し、これに酢酸エチル 5 0 m l と水 1 0 m l を加え、硫酸を加えて酸性化 (p H 1) した。水相を分離した後、有機相を純水 1 0 m l で洗浄し、有機相を減圧濃縮して得られた油状物を液体クロマトグラフィーにて分析し、それぞれについて、目的化合物 (S) - 2 - ベンジル - 3 - アセチルチオプロピオン酸と総不純物量の比 (H P L C ; 面積百分率) を求めた。結果を表 1 に示す。

【 0 0 9 9 】

【表 1】

比較例	溶 媒	目的化合物： 総不純物量の比
1	メタノール	9 5 : 0 5
2	エタノール	9 0 : 1 0
3	2 - プロパノール	7 9 : 2 1
4	ジメチルホルムアミド	6 9 : 3 1
5	トルエン	5 9 : 4 1
6	酢酸エチル	5 7 : 4 3
7	アセトニトリル	5 5 : 4 5
8	アセトン	5 2 : 4 8
9	1, 4 - ジオキサン	4 9 : 5 1
10	テトラヒドロフラン	4 5 : 5 5

【 0 1 0 0 】

【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるものであり、2 - アラルキル - 3 - アセチルチオプロピオン酸、および、3 位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子を有する 2 - アラルキルプロピオン酸、とりわけ、医薬その他の分野で使用される製造中間

体として極めて有用な、光学活性 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、および、3 位にスルホニルオキシ基やハロゲン原子を有する光学活性 2-アラルキルプロピオン酸を、高い純度で、簡便にかつ工業的に有利に製造する方法を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸、および、3位に脱離基を有する2-アラルキルプロピオン酸を、入手容易な化合物から、高い純度で、簡便にかつ工業的に有利に製造する方法を提供する。

【解決手段】 3位にスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を有する2-アラルキル-1-プロパノールを、酸性水溶液中、過マンガン酸塩を用いて酸化して、3位にスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を有する高純度の2-アラルキルプロピオン酸を製造する。更に、これを、水存在下、チオ酢酸塩と反応させて、高純度の2-アラルキル-3-アセチルチオプロピオン酸を製造する。

【選択図】 なし。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏 名 鐘淵化学工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.